



**Національний фармацевтичний університет**  
**Кафедра мікробіології, вірусології та імунології**

# **ФЛАВІВІРУСИ. ЗБУДНИК СКАЗУ**

***Навчальна дисципліна***

«Мікробіологія, вірусологія та імунологія з мікробіологічною діагностикою»

***Спеціальність*** 6.120102

«Лабораторна діагностика», 4 курс

**Викладач**

доцент Шаповалова Ольга Вікторівна

# План

- 1. Класифікація флавівірусів.**
- 2. Біологічні властивості вірусів – збудників геморагічних лихоманок.**
- 3. Епідеміологія, профілактика геморагічних лихоманок.**
- 4. Біологічні властивості вірусу сказу.**
- 5. Епідеміологія, профілактика сказу.**
- 6. Лабораторна діагностика.**

# **Питання для самостійного вивчення**

- 1. Стратегія геному флавівірусів та збудника сказу.**
- 2. Сучасна епідеміологічна ситуація щодо інфекцій, викликаних вірусами жовтої лихоманки, лихоманки Західного Нілу, Зіка.**
- 3. Сказ як зооантропонозна проблема. Сучасна епідеміологічна ситуація щодо сказу.**
- 4. Експериментальне лікування гострої інфекції сказу у людини**
- 5. Патогенез, клінічні прояви захворювань за темою лекції.**

# Рекомендована література

- Мікробіологія: Підр. для студ. / І. Л.Дикий, І. Ю.Холупяк, Н. Ю. Шевельова, та ін. 2-е вид.– Х. : Вид-во НФаУ, 2006. – 432 с.
- Микробиология: Руководство к лабораторным занятиям. Учеб. пособие для студентов высших учебных заведений / И.Л. Дикий, И.И Сидорчук, И.Ю. Холупяк и др. – Х.: Изд-во НфаУ; Золотые страницы, 2002.- 444 с.
- Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. / За редакцією В.П. Широбокова/ Видання 2-е. - Вінниця: Нова Книга. 2011. – 952 с.
- Донецкая Э.Г. – А. Клиническая микробиология: Руководство для специалистов клинической лабораторной диагностики. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. – 480 с.
- Вирусология: Учеб. пособие для студентов медицинских вузов/ Под ред. А.Г. Букринской. - 2-е издание. – Луганск , " Виртуальная реальность", 2012, 364с.
- Практична мікробіологія: Посібник/ С.І. Климнюк та ін.; Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. 440 с.

# Рекомендована література

- Про затвердження Переліку особливо небезпечних, небезпечних інфекційних та паразитарних хвороб людини і носійства збудників цих хвороб: Наказ МОЗ України від 19.07.1995 р. №133.
- Про удосконалення заходів профілактики захворювань людей на сказ: Наказ МОЗ України від 15.04.2004 р. №205; із змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ від 29.11.2007 № 757.
- Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів: Наказ МОЗ України від 16.09.2011 № 595 , зареєстрований в Міністерстві юстиції України 10 жовтня 2011 р. за N 1159/19897.
- Правила влаштування і безпеки роботи в лабораторіях (відділах, відділеннях) мікробіологічного профілю: ДСП 9.9.5.-080-02; Затверджено Постановою Головного державного санітарного лікаря України від 28 січня 2002 р. № 1.
- Безпека роботи з мікроорганізмами I-II груп патогенності : ДСП 9.9.5.035-99 ; Затверджено Постановою Головного державного санітарного лікаря України від 1 липня 199 р. № 35.

Назва родини **Flaviviridae** походить від лат. **Flavus** – жовтий, що пов'язано з назвою хвороби «жовта гарячка» .

**Рід Flavivirus** об'єднує збудників **арбовірусних** інфекцій, які переважно належать до групи **ОСОБЛИВО НЕБЕЗПЕЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

(Наказ МОЗ України від 19.07.1995 р. №133 «Про затвердження Переліку особливо небезпечних, небезпечних інфекційних та паразитарних хвороб людини і носійства збудників цих хвороб»)

Із 67 вірусів з 15 антигенних груп роду **Flavivirus** патогенними для людини є 33 віруси

**ФЛАВІВІРУСИ Є ПОТЕНЦІЙНИМИ АГЕНТАМИ БІОЛОГІЧНОЇ ЗБРОЇ.**


**Арбовіруси** – особлива група вірусів, що включає декілька родин: *Togaviridae*, ***Flaviviridae***, *Bunyaviridae*, *Arenaviridae*, *Rhabdoviridae* і *Reoviridae*.

Вони здатні розмножуватись в організмі членистоногих (комарів, кліщів, москітів тощо) і передаватись хребетним через укуси.


## Патогенні для людини флавівіруси роду Flavivirus

Антигенний комплекс	Вірус	Основні клінічні симптоми
Жовта гарячка	Вессельсброн	Гарячка
	Жовта гарячка	Гарячка, геморагічні прояви
	Сепік	Гарячка
	Уганда С	Гарячка
Кліщовий енцефаліт	Алма-Арасан	Гарячка, енцефаліт
	Хвороба лісу К'яссанур	Гарячка, геморагічні прояви
	Кліщовий енцефаліт	Гарячка, енцефаліт
	Омська геморагічна гарячка	Гарячка, геморагічні прояви
	Повасан	Гарячка, енцефаліт
	Геморагічна гарячка Алхурма	Гарячка, геморагічні прояви
	Шотландський енцефаліт овець	Гарячка, енцефаліт
Денге	Денге 1	Гарячка, геморагічні прояви
	Денге 2	Гарячка, геморагічні прояви
	Денге 3	Гарячка, геморагічні прояви
	Денге 4	Гарячка, геморагічні прояви

## Патогенні для людини флавівіруси роду Flavivirus



Японського енцефаліту	Західний Ніл	Гарячка, енцефаліт
	Коутанго	Гарячка
	Сент-Луїс	Гарячка, енцефаліт
	Усуту	Гарячка, енцефаліт
	Енцефаліт долини Муррея (австралійський енцефаліт)	Гарячка, енцефаліт
	Японський енцефаліт	Гарячка, енцефаліт
Буссукара	Буссукара	Гарячка
Модок	Алої	Гарячка, енцефаліт
Нтайя	Ільєус	Гарячка, енцефаліт
Ріо-Браво	Кажанів Дакар	Гарячка, енцефаліт
	Кажанів Ріо-Браво	Гарячка, енцефаліт
Спонтаені	Зіка	Гарячка
	Спондвоні	Гарячка



Флавівіруси виділені на всіх континентах, спричиняють періодичну захворюваність, спалахи і епідемії.

**В Україні** виявлені природні осередки кліщового енцефаліту, енцефаліту Західного Нілу.

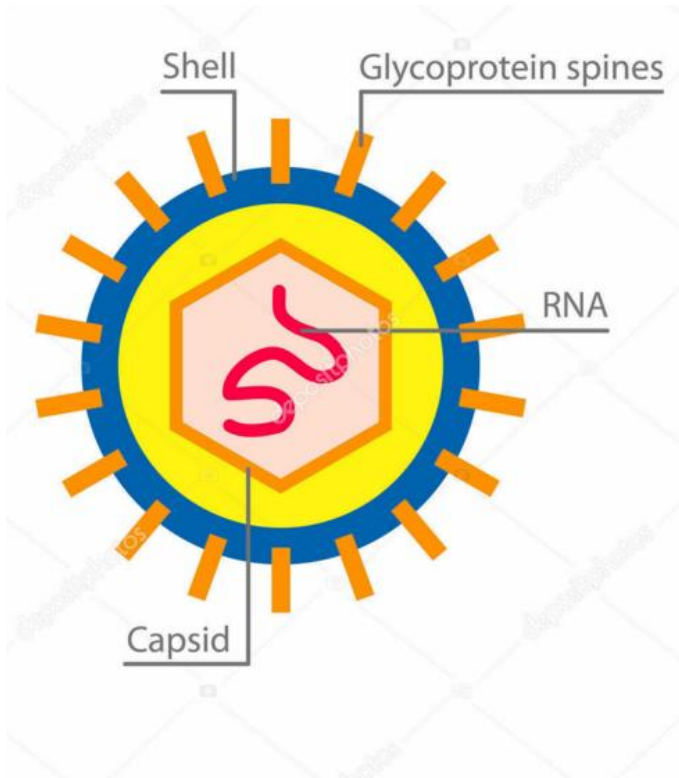


**Захворювання, викликані флавівірусами, протікають у формі важких менінгоенцефалітів і лихоманки з геморагічними висипами.**

## **Структура віріона і властивості вірусів**

Форма віріона **сферична**.

Будова **складна (мають суперкапсид)**.



**Розміри віріонів 30-50 нм,**

**Геном - лінійна, однопітвєва (+) РНК**

У складі нуклеокапсиду міститься внутрішній **білок М / preM** - групоспецифічний АГ.

Суперкапсид має шиповидні вирости, що містять **зовнішній глікопротеїн Е** - типоспецифічний АГ, який має гемаглютинуючі властивості.

Виявляється в ІФА, РН, РЗК, методом імунодифузії.

Flaviviridae

# Резистентність

**Чутливі** до дії розчинників, детергентів, формаліну.

Нестабільні при 40°C.

**Стійки** до рН 8,0 і при низьких температурах

## Культивування

Реплікуються **в первинних і перещеплюваних культурах клітин** (ФЕК, СПЕВ, ВНК-21 тощо).  
Мають ЦПД різного ступеню прояву. В культурах клітин комах-переносників ЦПД відсутня.

**у курячих ембріонах** специфічна загибель настає на 2-3 день.

**лабораторних тваринах** (миши-сосунці, мавпи) – гинуть в різні терміни, залежно від способу їх зараження.

**Для виділення вірусів** використовуються миші-сисунці (інфекція проявляється енцефалітом і є абсолютно летальною).

# Епідеміологія

**Природний резервуар флавівірусів** - дрібні гризуни, птахи, рептилії та членистоногі - кліщі і комарі.

Вони забезпечують основний природний **трансмівний** механізм передачі збудника людині.

Птахи сприяють трансконтинентальному поширенню цих інфекцій.

Флавівіруси можуть поширюватися **фекально-оральним (аліментарним)** шляхом, **контактним, повітряним механізмами**.

Людина є випадковим господарем більшості флавівірусів і лише на короткий проміжок часу потрапляє в ланцюг природної циркуляції вірусу (окрім гарячки Денге і міського типу жовтої гарячки).

**Людина може інфікуватися**

у природному осередку флавівірусів,  
в лабораторних умовах при роботі зі збудником

## Імунітет

Після перенесеного захворювання формується стійкий імунітет.

Тривалий час зберігаються віруснейтралізуючі антитіла та гемаглютиніни.

1-2 роки – комплементзв'язуючі антитіла.

# Лабораторна діагностика

**Матеріал для дослідження** – згусток крові, сироватка крові, спинномозкова рідина, секційний матеріал.

**Прискорена діагностика** – ПЛР, виявлення антигенів в ІФА, РІФ, РНГА.

**Верифікація діагнозу** – серологічні методи ІФА, РНГА, РГГА, РН, РЗК.

**Виділення вірусів** на лабораторних моделях – білих мишах-сисунках з подальшою ідентифікацією ізолятів в РН на культурі клітин або в ІФА, РНГА.

**Виділення вірусів проводиться лише в умовах лабораторій особливо небезпечних інфекцій**

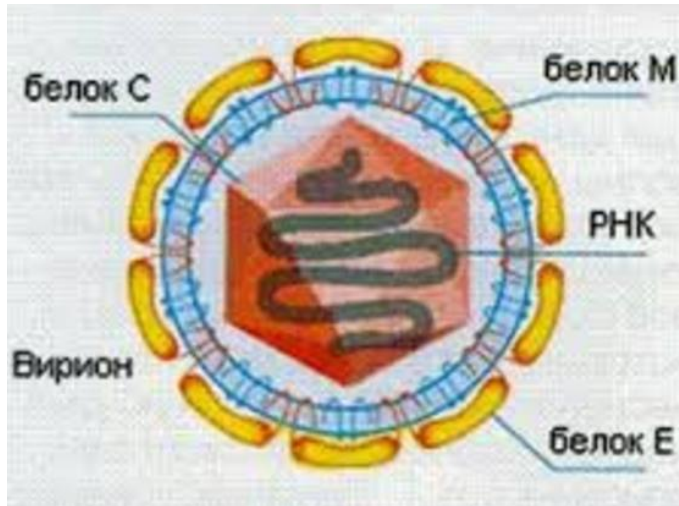
## Специфічне лікування і профілактика

**Противірусні препарати** (інтерферон, рибавірін), індуктори інтерферону (циклоферон, ларифан).

В окремих випадках – **гетерологічні імуноглобуліни** чи **сироватка реконвалесцентів**.

**Специфічна профілактика** – вакцини проти кліщового енцефаліту, жовтої гарячки, гарячки Західного Нілу.

**Вірус кліщового енцефаліту** був виділений в 1937 р. на  
Далекому Сході Л.О. Зільбером і М.П. Чумаковим.

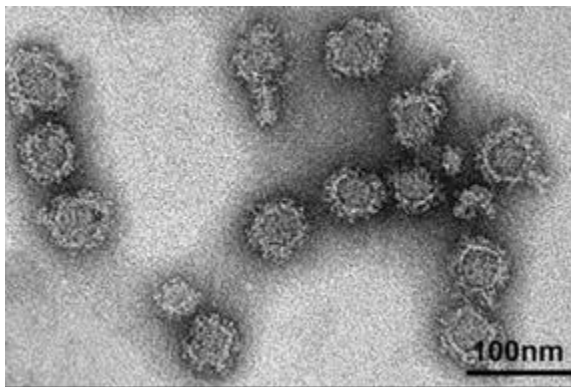


Віруси кліщового енцефаліту за  
антигенними та геномними ознаками  
поділяють на **6 підтипів**.

## **КЛІЩОВИЙ ЕНЦЕФАЛІТ**

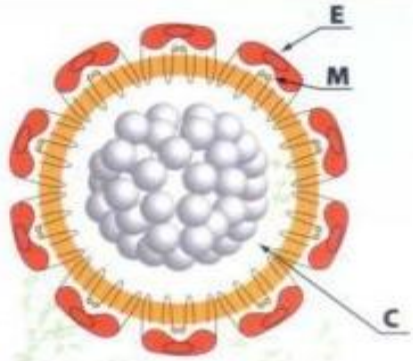
**В світі** поширений в 28 країнах  
Євразії, США та Канаді.

**В Україні** - на Поліссі, Прикарпатті,  
Карпатському регіоні, Закарпатті,  
гірській частині Криму, лісостеповій  
зоні центральної частини.



# Епідеміологія

**Резервуар збудника** – понад 200 видів ссавців, птахів, гризунів, домашніх тварин, КЛІЩІ.



- **Механізм передачі вірусу – трансмісивний, фекально-оральний (аліментарний), контактний.**
- **Чинники передачі – іксодові кліщі, сире козяче або коров'яче молоко, сир, сметана, масло.**

**Зараження відбувається після укусів інфікованих кліщів або вживання сирого козячого чи коров'ячого молока.**

- **Хвора людина не несе епідемічної небезпеки для оточуючих – біологічний кут для збудника.**



За міжнародною класифікацією хвороб розрізняють :  
**далекосхідний кліщовий енцефаліт (російський весняно-літній енцефаліт),**

**центральноевропейський кліщовий енцефаліт,**

**інший кліщовий вірусний енцефаліт ,  
неуточнений.**

Інкубаційний період триває від 2-х до 14 діб, іноді – до місяця. Вірус розповсюджується гематогенним і лімфогенним шляхами, проникаючи у ЦНС, уражує нейрони передніх рогів шийного відділу спинного мозку, мозочок і мієлінову оболонку головного мозку.  
Хвороба часто перебігає безсимптомно.



# Лабораторна діагностика

**Враховуючи значну небезпеку при роботі з вірусним матеріалом, вірусологічні дослідження проводять виключно у спеціалізованих вірусологічних лабораторіях**

**Матеріал для вірусологічного дослідження** ( на 1-5 дні хвороби )- кров, СМР, носоглотковий слиз, сеча.

**Від трупів** беруть тканину мозку і внутрішніх органів.

Вірус також можна виділити з кліщів, мозку, паренхіматозних органів інфікованих тварин.

## **Виділення вірусу –**

- проводять внутрішньомозкове зараження вірусним матеріалом новонароджених мишенят, які гинуть через 6-7 днів,
- заражають курячі ембріони,
- інфікування культур клітин Vero, KB, HEp-2, клітин нирок ембріона свині. **Про наявність вірусу в клітинах свідчить цитопатичний ефект.**



## **Ідентифікація вірусу** - РН, латекс-аглютинації, РЗК, РГГА, дифузійної преципітації в гелі

Високою специфічністю відзначається РН на білих мишах або культурах клітин. Рівень антитіл у сироватці хворого корелює зі ступенем пригнічення цитопатичного ефекту або бляшкоутворення. Діагностичним титром вважається 1:10 і вище, що можна зареєструвати вже з 7-10 доби хвороби.

**Для безпосереднього виявлення вірусу у кліщах і матеріалі від хворого** - методи гібридизації, ПЛР.

**Серологічна діагностика** базується на дослідженні парних сироваток, взятих з інтервалом 2-3 тижні - ІФА, РН, РЗК, РНГА.

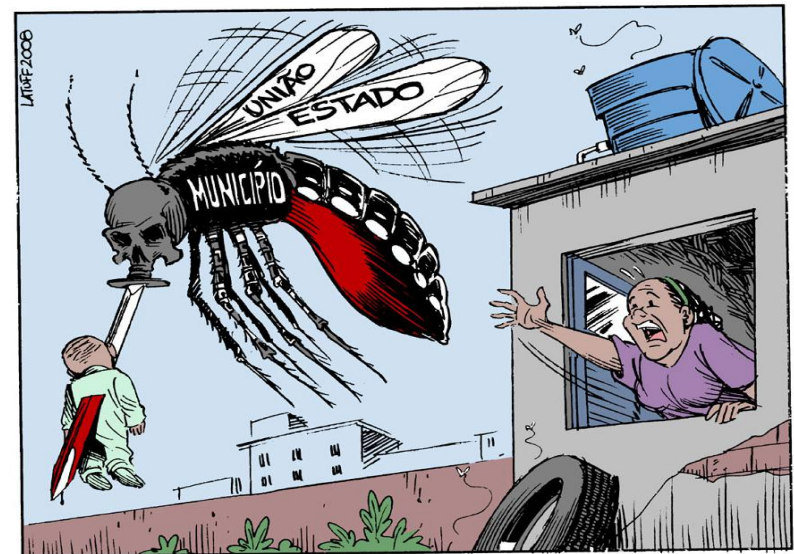


**Геморагічна гарячка Денге** (костоломна гарячка, лихоманка «жирафів») - гостра вірусна природно-осередкова хвороба з трансмісивним механізмом передачі.

- Характерні двохвильова лихоманка, інтенсивні м'язові і суглобові болі, висип, геморагічний синдром

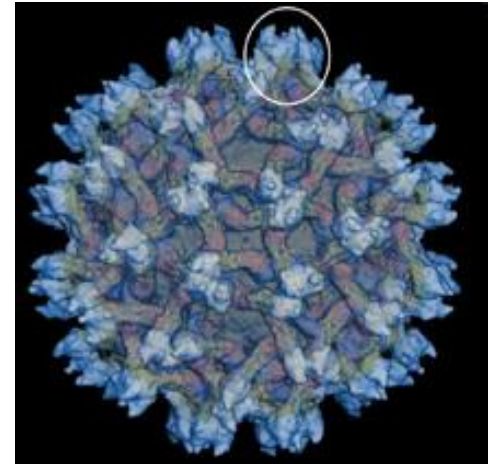
Гарячка Денге на сайті ВООЗ

<http://www.who.int/topics/dengue/ru/>



# Етіологія

- Збудник - РНК-геномний вірус
  - роду *Flavivirus*
  - Родини *Flaviviridae*.
- 
- В даний час виділяють 4 антигенних типу вірусу Денге:
  - DEN-1,
  - DEN-2,
  - DEN-3,
  - DEN-4.



# Епідеміологія

- **Резервуар і джерела інфекції** - хвора людина.

Можливі господарі інфекції - мавпи, лемури, білки, кажани.

- **механізм передачі** – трансмісивний.

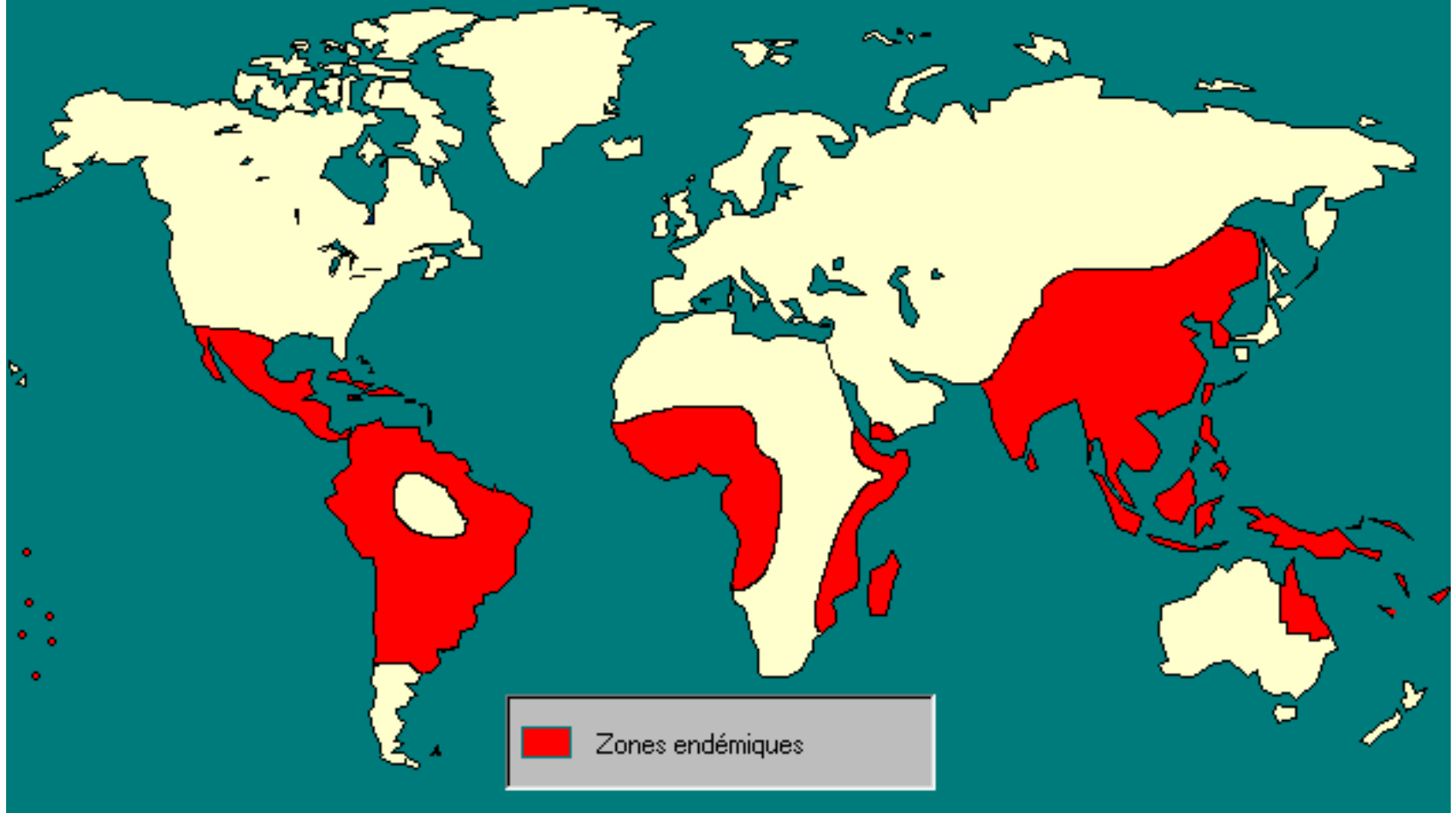
**Основні переносники** - комарі *Aedes aegypti*, *A. albopictus*;

вірус також можуть передавати комарі родів *Anopheles* та *Culex*.

- **Частіше хворіють діти та особи, які приїхали в ендемічні райони.**

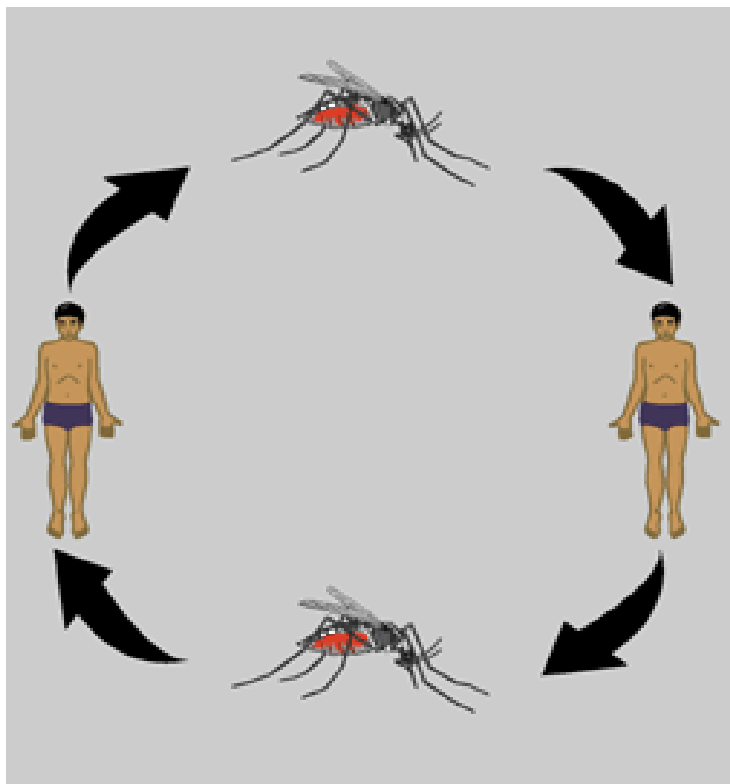


## DENGUE



Хвороба поширена в ряді країн Південно-Східної Азії - Пакистані, Індії, Бірмі, Шрі-Ланка, Таїланді, В'єтнамі, Камбоджі, Лаосі, Малайзії, Сінгапурі. За даними ВООЗ, у світі щорічно хворіє лихоманкою Денге до 50 млн осіб, з них помирає 25 тис.

# Патогенез



- Вірус проникає в організм людини через шкіру при укусі зараженим комаром.
- На місці воріт інфекції через 3-5 днів виникає обмежене запалення, де відбувається розмноження і накопичення вірусу.
- В останні 12 год інкубаційного періоду відзначається проникнення вірусу в кров.
- Вірусемія триває до 3-5-го дня гарячкового періоду.

Комар *Aedes aegypti* – переносчик  
вируса желтой лихорадки,  
лихорадки Денге



## Симптоматика лихорадки ДЕНГЕ

Лихорадочная фаза  
внезапный жар

критическая фаза

головная  
боль

выделения ротовой  
и носовой полостей

ломота  
в мышцах  
и суставах

тошнота  
и рвота

сыпь

диарея

гипотония  
(пониженное давление)

мокрота и отхаркивание

асцит  
(брюшная водянка)

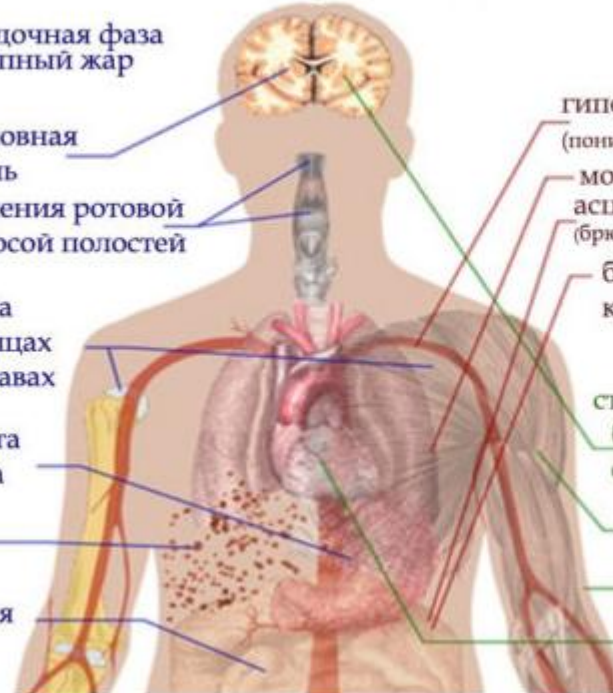
брюшное  
кровотечение

стадия выздоровления  
больной в полном  
сознании

температура  
приступами

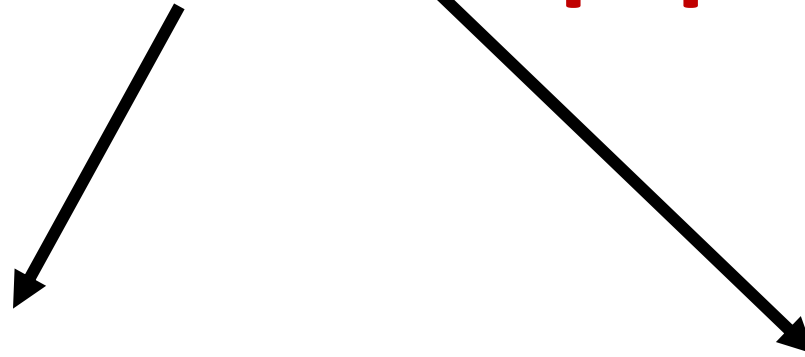
зуд

низкий пульс



*Симптомы при лихорадке Денге достаточно выражены*

# нозологічні форми



Класична форма



геморагічна форма





# Класична форма захворювання



- лихоманка,
- ретроорбітальної головної біль,
- міалгії в м'язах шиї, спини, попереку, артралгії.
- З 3-4-го дня хвороби посилюються озноб і лихоманка,
- на грудях з'являється плямисто-папульозний або дрібноточечний висип, який тримається 2-3 доби і зникає без пігментації і лущення.
- лімфаденіт



- відзначена тільки у жителів Південно-Східної Азії.
- раптова висока температура тіла протягом 2-7 днів;
- ознаки геморагічного діатезу;
- збільшення печінки;
- розвиток шоку.
- Порушення мікроциркуляції.

## геморагічна форма



# Імунітет

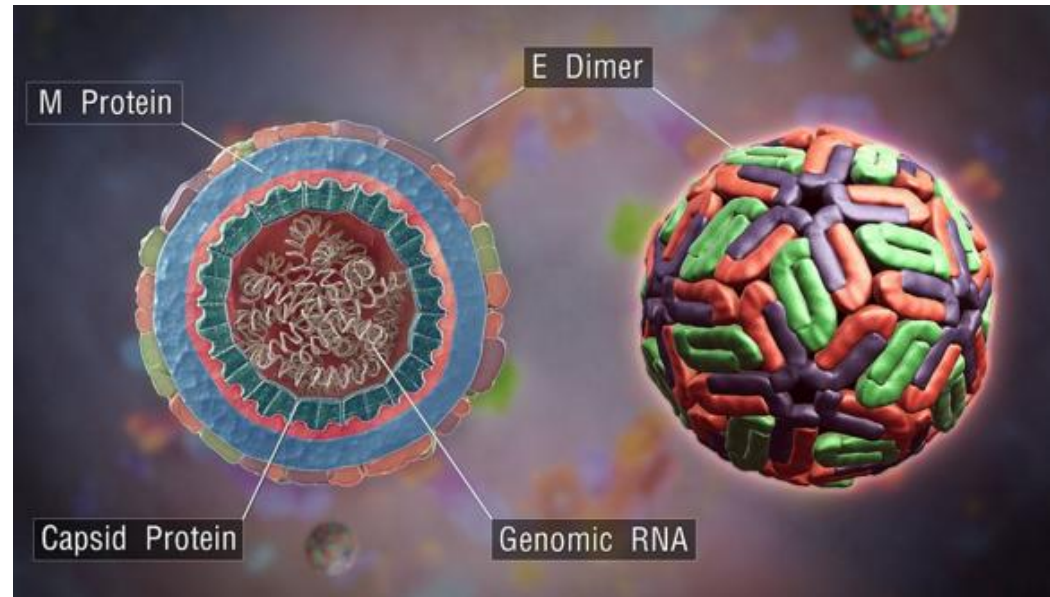


- Постінфекційний імунітет тіпоспецифічний, стійкий і триває кілька років.
- Повторні захворювання можливі після закінчення цього часу або при інфікуванні вірусом іншого типу.

# Лабораторна діагностика



- Серологічне виявлення наростання титру антитіл в парних сироватках (ІФА, РЗК, РГГА, РНГА, РНІФ, РН).
- Виявлення РНК - ПЛР
- Детекція антигену
- Виділення вірусу з крові (в перші 2-3 дні хвороби) – на культурах клітин, мишах-сисунцях, комарах )



# Профілактичні заходи

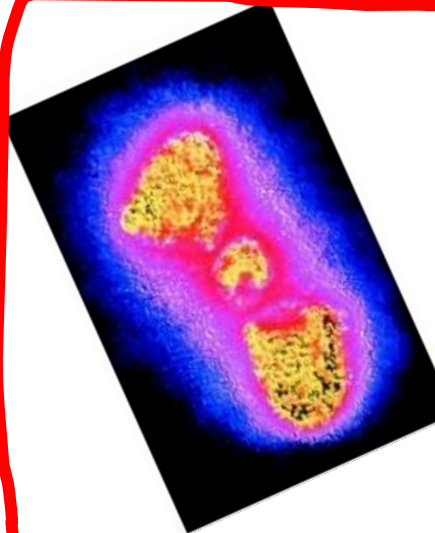
- При виявленні випадків захворювання встановлюють **карантин**.
- Використання індивідуальних засобів захисту від комарів,
- Встановлення сіток на вікнах і дверях
- Санітарна просвіта населення.

**специфічна імунопрофілактика** -  
Введення гомологічного імуноглобуліну.  
Вакцина на стадії розробки



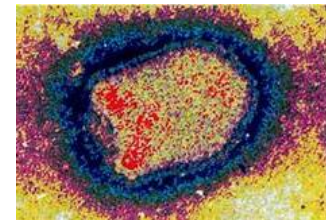
# СКАЗ (Rabies)

<http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/rabies>



**ВІРУСНА ЗООНОЗНА ІНФЕКЦІЯ**

- **СКАЗ - ОСОБЛИВО НЕБЕЗПЕЧНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ** з гострим перебігом, яке передається через слину від хворих ссавців людині, характеризується ураженням ЦНС зі смертельними наслідками.
- запобіжна за допомогою вакцин вірусна хвороба, яка зустрічається в більш ніж 150 країнах і територіях.
- Сказ присутній на всіх континентах, за винятком Антарктиди.
- Від сказу щорічно вмирають десятки тисяч людей, переважно в Азії та Африці.
- 40% людей, які зазнали укусів тварин з підозрою на сказ, складають **діти у віці до 15 років**



Завдяки суворим карантинним заходам багато територій **практично вільні від сказу** (Англія, Скандинавія, Іспанія, Португалія, Японія, Малайзія, Сінгапур, Тайвань і ін.).

Якщо до 1996 р. Австралія була вільна від сказу, то в зазначений рік від кажанів, коней та людини були виділені віруси окремої групи **Australian bat Lyssavirus** (генотип 7).

**В останні роки в Україні значно погіршилася епізоотична ситуація зі сказу. Сказ постійно поширюється територією України. Хворіють не лише свійські та дикі тварини, а й люди.**



## Розрізняють

- **ПРИРОДНІ ОСЕРЕДКИ СКАЗУ**, які формуються дикими тваринами (лисиці, вовки, єнотоподібні собаки, борсуки, миші, їжаки, шакали)
- **АНТРОПУРГІЧНІ**, які підтримуються домашніми тваринами (собаки, кішки, сільськогосподарські тварини).

Випадки сказу в Україні з початку 2017 року



На сьогодні природні осередки сказу реєструються у всіх областях України.

**Протягом останніх років в Україні реєструються поодинокі випадки захворювань на сказ серед людей, виникнення яких пов'язане з несвоєчасним зверненням потерпілих від укусів тваринами по медичну допомогу.**

**МОЗ України № 205 від 15.04.2004 р.**

**«Про удосконалення заходів профілактики захворювань людей на сказ».**

**Наказ від 29.11.2007 № 757 Про внесення змін до наказу МОЗ України №205**

# Збудник сказу

- РНК-вміщуючий нейротропний вірус **Neuroroyetes rabies**,
- рід *Lyssavirus* (від грец. *Lyssa* – водобоязнь)
- Родина *Rhabdoviridae*

До цієї родини належать ще 5 вірусів – Lagos, Mokola, Duvenhage, Kotonkan, Obodhiang (були виділені від летючих мишей та комарів в Африці)

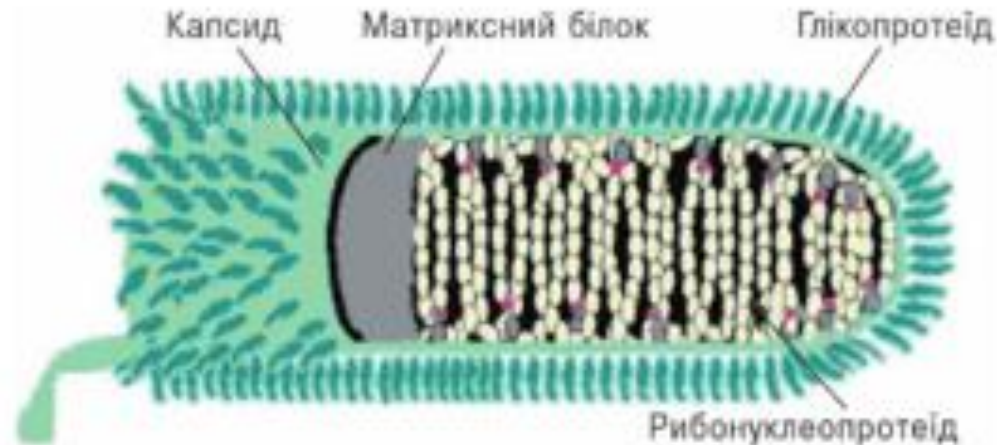
- **II група патогенності**

Відомі 2 варіанти вірусу:

1. **вуличний (дикий) – Virus des rues**, який циркулює в природі серед тварин,
2. **атенуйований, фіксований – Virus fixe**, отриманий Л. Пастером шляхом багатократних пасажів через мозок кроликів, який застосовується для виготовлення вакцин проти сказу.

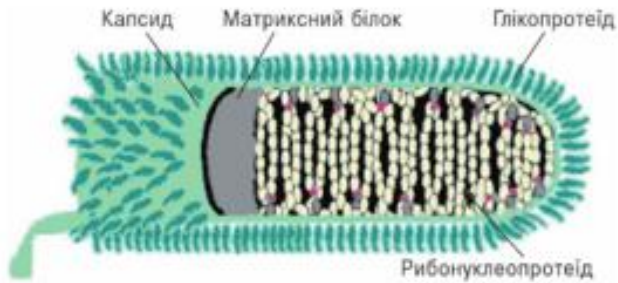


# Морфологія



- Віріон має **кулеподібну форму** - один кінець закруглений, інший-плоский.
- розміри від 90-170 до 110-200 нм
- Складається з **серцевини** (рибонуклеопротеїн **РНП** зі спіральним типом симетрії і матриксний білок) та **суперкапсидної оболонки**
- **РНП** містить 4% РНК та 96% білків, інфекційний. Має **АНТИГЕННІ ВЛАСТИВОСТІ** – реагує в РЗК, РІФ, РП.
- Вірус має **5 білків**

# Морфологія



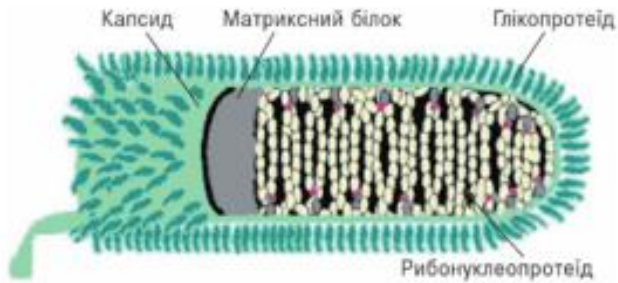
## ➤ 5 білків –

білок **N** (58-62 кDa) – головний структурний білок віріону, утворює чохол, в який упакована РНК. Забезпечує стійкість РНК до руйнування РНКазою. **Імуногенний** - індукує синтез перехреснореагуючих та комплементзв'язуючих антитіл;

Білок **M** (22-25 кDa) - надає нуклеокапсиду форму циліндра;

Білок **G** (65-80 кDa) – **глікопротеїн** суперкапсиду, утворює шипи на поверхні віріону. Відповідає за адсорбцію і проникнення вірусу до чутливої клітини. **Типоспецифічний антиген**. **Має імуногенні властивості** – індукує синтез віруснейтралізуючих антитіл. Реагує в РН.

Білки **L** (150-190 кDa) та **NS** (35-40 кDa) – РНК-залежна РНК-полімераза (транскриптаза)



# Геном вірусу- будова та стратегія репродукції

Містить лінійну однониткову **мінус - РНК**, яка пов'язана зі структурними білками **N, L, NS = нуклеокапсид = РНП**.

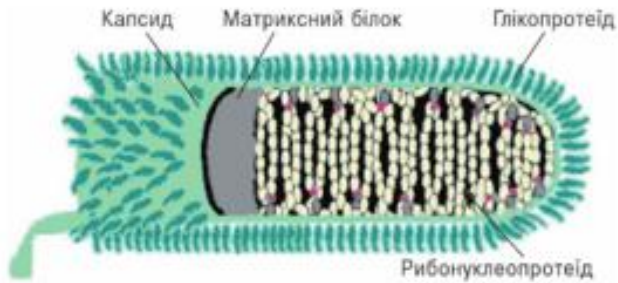
Вірус сказу має тропність до нервової тканини і **репродукується у цитоплазмі нейронів**. Він проникає в периферичні нерви і зі швидкістю приблизно 3 мм/год рухається в центральні відділи нервової системи. Потім нейрогенним шляхом він поширюється і на інші органи, в основному - на слинні залози.

## Антигенна структура

Всі варіанти вірусу мають один антигенний тип.

**Внутрішній нуклеопротеїн** обумовлює групову специфічність, виявляється в РЗК, реакції преципітації в гелі, імунофлюоресценції.

**Глікопротеїн суперкапсиду** надає типову специфічність, виявляється в реакції нейтралізації та РГГА.



## Культивування

- Вірус може репродукуватися **в культурах клітин**

**ВНК-21** (*перещеплювана лінія клітин нирки новонародженого сирійського хом'ячка*),

**Нер-2** (*перещеплювана лінія клітин ракової пухлини гортані людини*),

**VERO** (*перещеплювана лінія клітин нирки зеленої мавпи*),

**диплоїдних клітинах ембріона людини,**

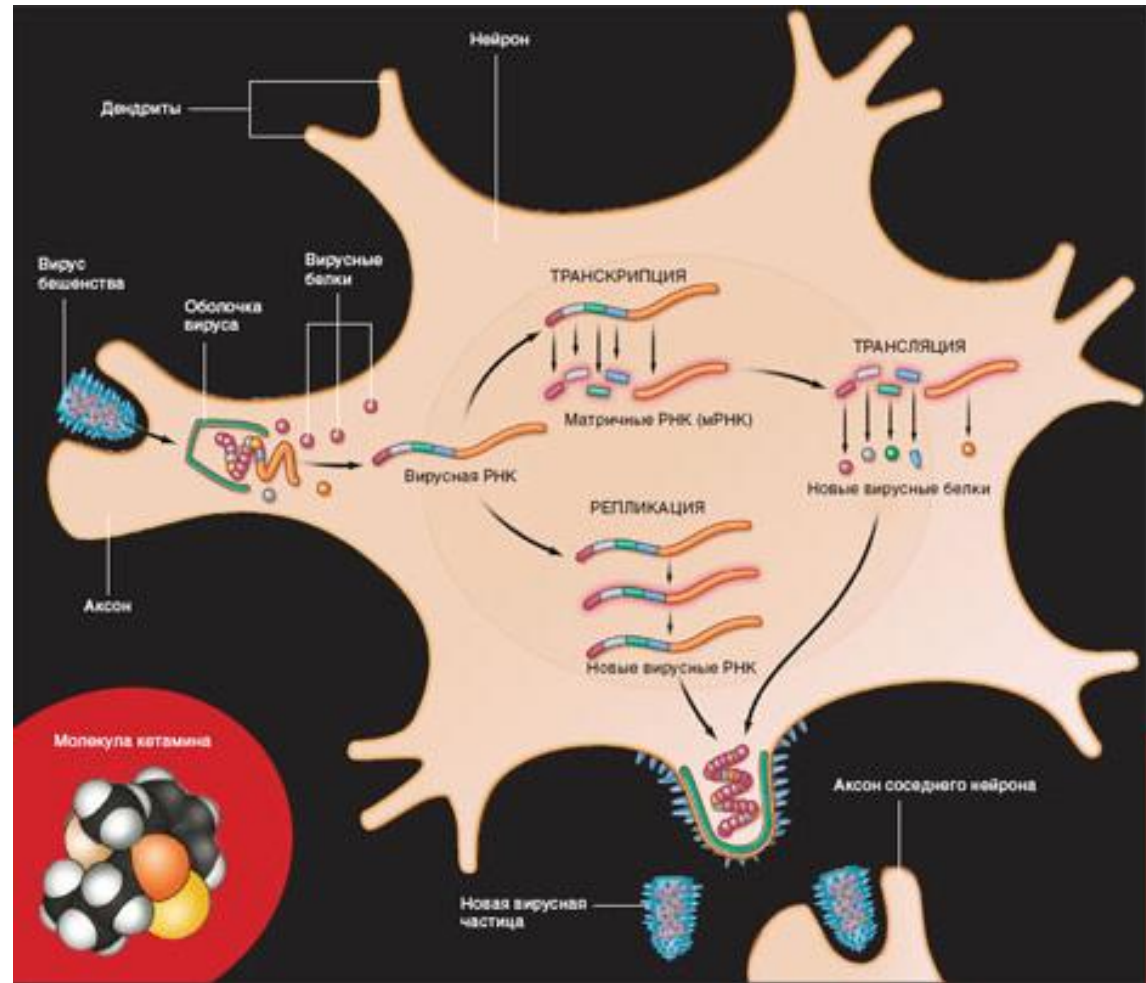
**первинно-трипсинізованих клітинах ембріонів свиней, овець, хом'яків, мавп, корів, собак, фібробластів курячих ембріонів.**

- Вірус добре культивується **на курячих ембріонах**

# ЖИТТЄВИЙ ЦИКЛ ВІРУСУ СКАЗУ

Після проникнення в аксон нервової клітини вірус скидає оболонку і вивільняє в тіло нейрона РНК і білки. Для транскрипції своєї РНК (утворення мРНК) і трансляції (синтезу п'яти білків) вірус використовує апарат клітини.

Новосинтезовані вірусні РНК і білки з'єднуються і утворюють наступне покоління вірусних часток, які виходять з клітини через дендрити і атакують сусідні нервові клітини.



Вірус викликає дегенеративні ушкодження нейронів, що супроводжується утворенням специфічних включень в цитоплазмі (тільця Бабеша-Негрі)



# Резистентність

Вірус сказу не стійкий в зовнішньому середовищі

**Швидко інактивується**

УФ- та сонячними променями,  
нагріванням при 56°C - протягом 15 хв, при 100°C - за 2 хв.

**Інактивується**

розчинами формаліну (1-5% ), лізолу (1-2%), фенолу (2%), хлораміну (2-3%), карболової кислоти (3-5%), калію перманганату (1%), йодом, лужними розчинами, кислотами, етанолом, ефіром, трипсином.

*Тому закривавлену в результаті укусу або ослинення твариною одяг необхідно прокип'ятити.*

**Стійкий** до заморожування.

У замороженому стані може зберігатися близько 4 місяців,  
в гниючому матеріалі - 2-3 тижні,

В слині - до 1 доби

# Резистентність

**Зверніть увагу!**

Обробка розчином господарського мила місця укусу сприяє інактивації вірусу

**Негайне, ретельне промивання рани водою з милом після контакту з імовірно хворою на сказ твариною грає вирішальну роль і може врятувати життя**

# Епідеміологія

- **Резервуар і джерело інфекції** — інфіковані тварини



- **Механізм передачі**

**Контактний** (укуси, рідше ослюнення — інфекційний матеріал **слина** вступає в безпосередній контакт зі слизовими оболонками або свіжими ранами на шкірі людини).

Дуже рідко -  
**аерогенний** (при вдиханні аерозолів, що містять вірус),  
**трансплантаційний** (при трансплантації інфікованих органів)  
шляхи передачі вірусу.

Зараження людей на сказ при вживанні в їжу сирого м'яса або інших тканин тварин ніколи не підтверджувалося.



# Епідеміологія

- Заразитися сказом можна тільки від хворої тварини.
- Від людини до людини вірус сказу не передається, хоча в деяких випадках зараження можливе (описані випадки зараження сказом при трансплантації рогівки).
- Вірус вражає всі види теплокровних тварин, тому джерелом може бути будь-яка тварина.
- Найбільш небезпечними з диких тварин є лисиці (основний резервуар інфекції), вовки, єноти, шакали, борсуки, кажани.
- З домашніх - кішки і собаки.
- Гризуни (білки, кролики, миші, щури, морські свинки) становлять меншу небезпеку.

# Патогенез

Інфікування під час укусу, ослиненні



Репродукція та персистенція збудника у місці занурення  
(у м'язовій та сполучній тканинах)

**Симптоми:** роздратованість, безсоння, порушення чутливості у ділянці рани



Рух вірусу по ендоневрію швановських клітин  
та периневральним просторам



Ураження головного  
(ураження ядер блукаючого, язикового, під'язикового нервів,  
утворення у цитоплазмі нейронів гіпокампу тілець Бабеша-Негрі)  
та спинного мозку

(поперековий відділ, симпатичні вузли)

**Симптоми:** збудження (гідрофобія, аерофобія, фотофобія, акустикофобія),  
параліч дихальних та глоткових м'язів



Летальні наслідки (до 100%)

У тварини - одночасне потрапляння вірусу до слинних залоз з наступним виділенням під час укусу.

# Патогенез

## Інкубаційний період при сказі

триває в середньому 1-2 міс, але у вкрай рідкісних випадках скорочується до 10 днів або збільшується до 6 міс - 1 року.

Вірогідність летального результату (а також тривалість інкубаційного періоду) залежить від місця укусу

## УКУСИ НЕБЕЗПЕЧНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

При укусах в обличчя, шию ймовірність захворіти 90%,  
при укусах в кисті рук - 63%,

## УКУСИ БЕЗПЕЧНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

при укусах в нижні кінцівки, тулуб - 23%.  
(Чим краще інервується ділянка тіла, тим швидше вірус потрапляє в ЦНС).

**!!!!**

за 3-5 днів до прояву клінічних симптомів хвороби вірус сказу потрапляє в слинні залози. Значить, в момент контакту тварина може бути ще зовні здоровою, але її слина вже буде заразною

# Лабораторна діагностика

Оскільки захворювання у людини завжди закінчується летально, **основні методи діагностики сказу - посмертні**, хоч розроблені й деякі прижиттєві тести.

*Наявні на даний момент діагностичні засоби не підходять для виявлення інфікування сказом до появи клінічних симптомів хвороби - гідрофобії або аерофобії.*

**Прижиттєве і посмертне підтвердження сказу у людей може здійснюватися за допомогою виявлення**

- **цілого вірусу,**
- **вірусних антигенів**
- **вірусної РНК**

**в інфікованих тканинах, рідинах і клітинах (мозку, слинних залоз, шкірі, сечі або слині).**

# Лабораторна діагностика

## Матеріал для дослідження:

відбитки рогівки, слина, слюзова рідина, спинномозкова рідина, біоптати шкіри, слинних залоз, головного мозку загиблих тварин і людей

**Методи дослідження:** вірусоскопічний; біологічний; серологічний



# Правила відбору та поводження з біоматеріалом при дослідженні на сказ

1. Відбирають проби головного мозку одним із методів: метод розтину черепної коробки, метод поздовжнього розпилювання голови або без розтину черепної коробки. Проби відбирають з таких ділянок головного мозку: кори великих півкуль, мозочку, довгастого мозку та амонового рогу.

2. Під час транспортування матеріалу для діагностики сказу (голови тварин або зразків мозку) унеможливають ризик контамінації людей: мозок уміщують в вологонепроникний контейнер; голови тварин загортають в адсорбувальний матеріал, заклеюють в пластиковий пакет і опечатують, після чого поміщають в контейнер з охолоджувачем.

3. У разі неможливості доставити матеріал в лабораторію протягом доби, біоматеріал консервують в 30-50% розчині гліцерину на фосфатному буфері.

4. Відібрані проби головного мозку зберігають за температури мінус 20°C до завершення всіх необхідних досліджень.

5. Після закінчення досліджень і виписування результатів весь матеріал знешкоджують автоклавуванням протягом 30 хвилин в режимі тиску 1,5 атмосфери.

- **Роботи з матеріалом, підозрілим в зараженні на сказ, проводять тільки в тих лабораторіях, які мають дозвіл територіальних режимних комісій на роботу із збудниками 2-4 групи патогенності.**
- **До роботи допускають тільки підготовлений персонал після отримання відповідного допуску.**
- **Весь персонал, який працює з матеріалом підозрілим в зараженні на сказ, повинен бути вакцинований не рідше 1 разу на рік за рахунок роботодавця. Особам, не щепленим проти сказу, доступ в приміщення, де проводяться роботи з матеріалом, заборонений**
- **Всі маніпуляції з матеріалом, підозрілим на зараження сказом, необхідно проводити таким чином, щоб унеможливити утворення аерозолів. Особливу увагу необхідно звернути на роботу із скельцями для мазків-відбитків.** Люди, які працюють в лабораторіях з діагностики сказу, ризикують бути зараженими в результаті випадкового інфікування слизових оболонок під час роботи з патматеріалом або під час контакту з аерозолями, які утворюються в процесі приготування суспензії та зараженні тварин при постановці біологічної проби.

➤ Розтин трупа, виймання мозку та інші роботи з патматеріалом проводять в умовах суворого дотримання заходів особистої безпеки: голову тварини міцно фіксують, руки захищають двома парами рукавичок – хірургічними й анатомічними, очі – окулярами, ніс і рот – 6-шаровою марлевою пов'язкою. Для цієї роботи використовують протичумний костюм 1 типу.

### **!!!!!! ПІД ЧАС РОБОТИ**

**З постмортальної або прижиттєвої діагностики СКАЗУ,**

**у випадку ліквідації наслідків аварії в лабораторії**

### **НЕОБХІДНО:**

**Використовувати латексні рукавички, захисні окуляри, медичні халати з довгими рукавами.**

**Всі співробітники лабораторії, які контактують з інфекційним матеріалом,**

**МАЮТЬ БУТИ ІМУНІЗОВАНІ антирабічними вакцинами**

# Лабораторна діагностика

**Метод флуоресцюючих антитіл (МФА) - виявлення вірусного АНТИГЕНУ-найбільш швидкий і точний.** Суть методу полягає в з'єднанні мічених антитіл зі специфічним АГ і спостереженні комплексів АГ-АТ під люмінесцентним мікроскопом.

Досліджують **мазки-відбитки мозку, слинних залоз і рогівки ока** (прижиттєвий тест)

Варіанти методу - **пряма і непряма реакція імунофлуоресценції.**

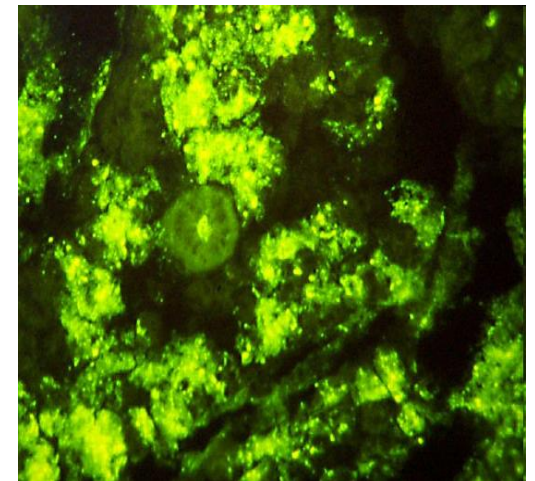
## Хід роботи

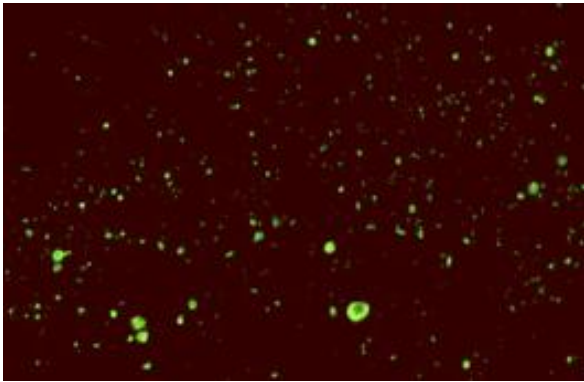
- Мазки фіксують у холодному ацетоні протягом 8-10 год при 4 °С,
- обробляють у вологій камері 30 хв **антирабічним імуноглобуліном**, міченим ФІТЦ (Флюоресцеин-5-ізотиоціанат),
- промивають фосфатним буфером,
- висушують,
- досліджують в люмінесцентному мікроскопі.

Антигени вірусу мають вигляд

**зелених гранул різної форми і величини.**

Розташовані переважно у цитоплазмі клітин





**Дослід**



**Контроль**

**Діагноз вважають встановленим**, якщо в кількох полях зору виявляють не менше 10 типових гранул з інтенсивністю світіння не менше ніж на два хрести (++).

**Остаточний діагноз** може бути поставлений на 4 - 8 добу після інфікування мишей досліджуваним матеріалом.

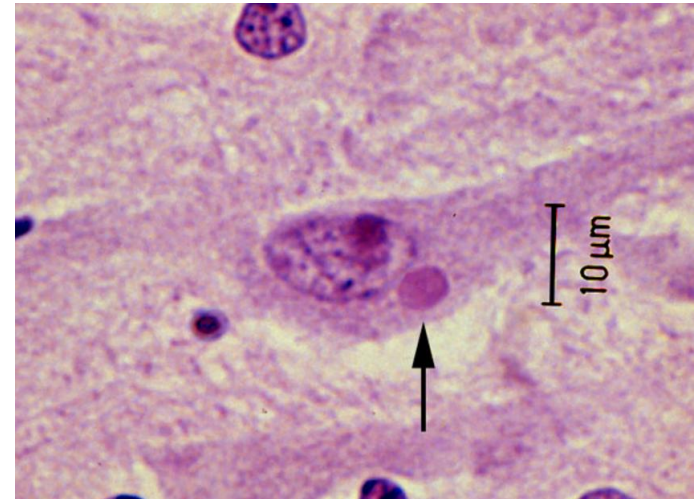
У тих випадках, коли на дослідження мозок поступає загнившим, з нього готують матеріал і вводять по 0,05 см<sup>3</sup> в губу білим мишам масою тіла до 8 г: від полеглих мишей беруть мозок, готують матеріал і досліджують за допомогою МФА.

**Виявлення тілець Бабеша-Негрі** у мазках, мазках-відбитках або гістологічних зрізах тканини мозку і слинних залоз . Швидкий тест.

**Тільця Негрі** - англ. *Negri's bodies* - патогномонічні еозинофільні включення діаметром 2-10 мкм у цитоплазмі клітин. Вони складаються з рибонуклеопротеїнів, які виробляє вірус сказу. Названі на честь італійського патолога Аделькі Негрі, який їх вперше виявив у 1902—1903 рр.

### Хід роботи

- З мозку загиблої людини чи тварини стерильними ножицями нарізають шматочки товщиною 3-4 мм.
- Отримують мазок або відбиток тканини - предметне скло притискають до поверхні зрізу.
- Забарвлюють препарати за Романовським-Гімзою, Муромцевим-Селлером та інш.
- Мікроскопують в імерсійній системі світлового мікроскопу.



**Важно дотримуватись  
необхідних засобів безпеки**

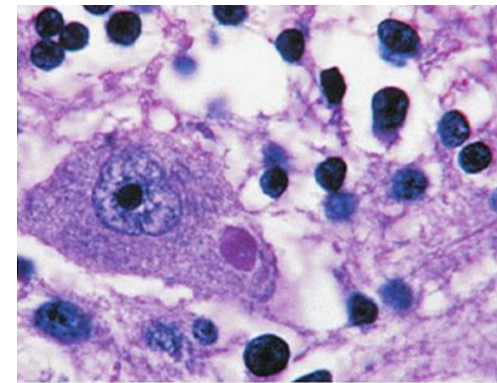


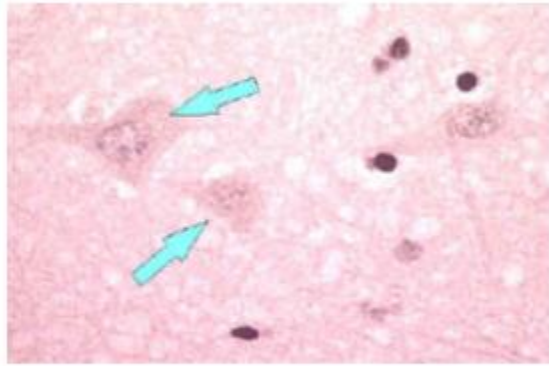
**Тільця Бабеша-Негрі** мають різну величину, форму та внутрішню структуру. Вони оточені чітко окресленою оболонкою. Частіше круглі або овальні, 4-10 мкм. В одній клітині може бути одне або декілька тілець. Частіше розташовуються біля ядра. Фарбуються кислими барвниками, а їх зерниста структура – основними.

Метод виявлення включень Бабеша-Негрі є досить специфічним для сказу, хоч він і менш чутливий, ніж РІФ. Цей метод служить допоміжним У тканині мозку собак тільця знаходять у 90-95 % випадків, а в людей, померлих від сказу – в 70 %.

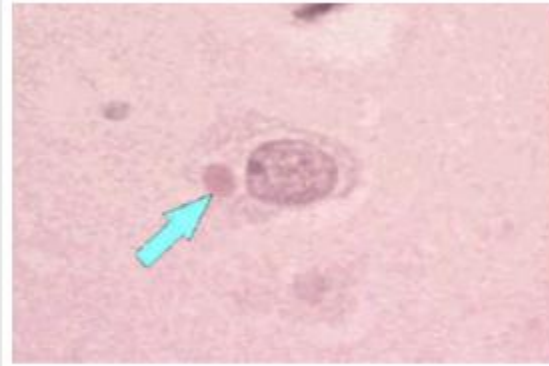
**Відсутність тілець Бабеша-Негрі не виключає діагнозу сказу.**

У таких випадках необхідно використати інші методи дослідження

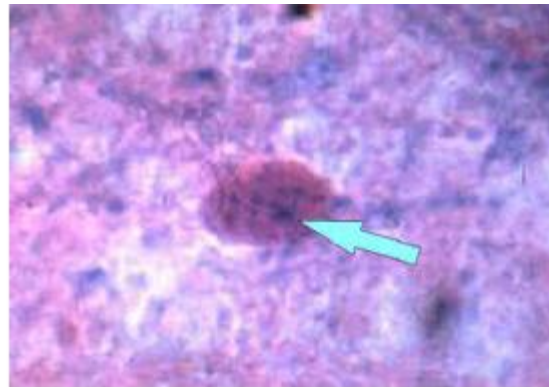




Neuron without Negri bodies



Negri body in infected neuron



Enlargement of a Negri body in Sellers stained brain tissue. Note the basophilic (dark blue granules in the inclusion).



## **Біологічний метод - БІОПРОБА НА МИШАХ.**

Є одним з основних при постановці діагнозу. Суть методу полягає у виділенні вірусу від хворих, убитих або загиблих тварин шляхом введення патологічного матеріалу білим мишам і подальшої його ідентифікацією.

**Застосовують для виділення вірусу** із тканин мозку, слинних залоз трупів та слини хворих людей і тварин (прижиттєвий тест).

Найбільш придатні для зараження - миші-сисунці.

Високу чутливість до збудника виявляють миші у віці 2 - 3 діб.

*Можна поставити біологічну пробу і на сірійських хом'ячках.*

## Хід роботи

- Проведення зараження – миши : інтрацеребрально, 0,03 мл суспензії досліджуваного матеріалу, під наркозом, сірійські хом'ячки: внутрішньом'язово.

Для постановки біопроби використовують 15-20 тварин.

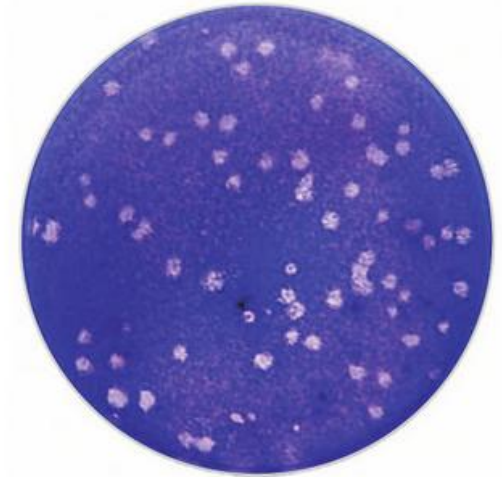
- Ведуть спостереження **з 2 до 21 доби**.
- При наявності вірусу сказу у тварин виникає тремор м'язів, паралічі. У більшості випадків тварини гинуть протягом 5 днів.
- Наявність рабічних вірусів у заражених і загиблих мишей **НЕОБХІДНО ПІДТВЕРДИТИ** в РІФ , ІФА або виявленням тілець Бабеша-Негрі.
- **Ідентифікацію** виявленого вірусу сказу проводять за допомогою реакції нейтралізації РН на білих мишах з використанням антирабічного імуноглобуліну.

## Виділення та ідентифікація вірусу в культурі клітин

- Застосовують різні культури клітин: нирки хом'яка (ВНК-21), мишачої нейробластоми (С-1300) клон NNA і фібросаркоми собаки (А-72).
- Значно скорочує час для виявлення збудника і постановки діагнозу від 21-25 до 2 діб і виключає досліди на тваринах.
- Однак цей метод, на жаль, не може застосовуватися в кожній лабораторії через відсутність в них культури клітин і навичок роботи з ними.
- Виявлення АГ вірусу сказу проводять в МФА.

**ДІАГНОЗ НА СКАЗ ВВАЖАЄТЬСЯ ВСТАНОВЛЕНИМ у разі отримання позитивних результатів хоча б одним із методів:**

1. - ідентифікації антигену вірусу сказу методом флуоресціюючих антитіл (МФА),
2. - виділення вірусу біопробою на білих мишах, з наступною ідентифікацією МФА.
3. - ізоляції вірусу сказу за допомогою перещеплювальної лінії культури клітин з наступною ідентифікацією МФА.



Бляшки в культурі ВНК-21

**Виявлення генома вірусу - для диференціювання штамів вірусу сказу.**

**Метод** – ПЛР. Сутність цього методу полягає у виявленні РНК вірусу. Найбільш чутливий метод при дослідженні матеріалу з низьким титром вірусу.

Дає перевагу в діагностиці на ранній стадії хвороби.

Діагноз може бути поставлений протягом 5-24 год.

Для ПЛР зазвичай використовують праймери, які специфічно ампліфікують **гени нуклеопротеїну та інші G-гени вірусу.**

**Матеріал для дослідження:**

слина, спинномозкова рідина, тканини головного мозку, слинних залоз

**Серологічні дослідження** проводять для визначення поствакцинального імунітету.

Антитіла АТ проти вірусу сказу виявляють в реакціях **нейтралізації** \_\_\_\_\_, **зв'язування комплексу РЗК**, **Імунофлуоресценції** \_\_\_\_\_.

Найчутливішими є імуносорбентні реакції (**радіоіmunний** аналіз РІА , імуноферментний аналіз \_\_\_\_\_).



# Профілактика

**ПОСТЕКСПОЗИЦІЙНА ПРОФІЛАКТИКА (ПЕП)** - негайне надання допомоги людині, потерпілої від укусу, після контакту, який несе в собі небезпеку інфікування сказом. Допомагає уникнути потрапляння вірусу в ЦНС, яке неминуче призводить до смерті.

- При укусах, подряпинах та ослюненні тваринами людей необхідно негайно рясно промити рани водою з милом, миючим засобом, обробити краї рани 40-70% спиртом, йодною настоянкою або іншими речовинами, що вбивають вірус сказу, протягом не менше 15 хвилин, накласти стерильну пов'язку.
- Постраждалих негайно направляють в травматологічний пункт (кабінет) або в хірургічний кабінет для призначення антирабічного гама-глобуліну або проведення курсу антирабічних щеплень.
- Ефективні тільки щеплення проти сказу, розпочаті не пізніше 14-го дня від моменту укусу.

# Лікування

- Специфічне лікування не розроблено.
- Симптоматичні засоби з метою зменшення страждання хворих, зниження збудливості НС, поліпшення ССД.
- **Експериментальне лікування гострої інфекції сказу у людини** - Мілуокський протокол (англ. Milwaukee protocol) - введення пацієнта в штучну кому і застосування протівірусних препаратів. Був розроблений в ході успішного лікування 15-річної Джини Гіс в **2004 р.** Дівчинка стала першою з 6 відомих пацієнтів, які вижили після захворювання симптоматичним сказом без введення вакцини проти сказу. Мілуокський протокол іноді називають «Вісконсінським протоколом» (англ. Wisconsin protocol) –
- [https://en.wikipedia.org/wiki/Rabies#Milwaukee\\_protocol\\_2](https://en.wikipedia.org/wiki/Rabies#Milwaukee_protocol_2)
- <https://www.popmech.ru/science/13256-virus-beshenstva-bich-chelovechestva/#part0>



# Профілактика

**СПЕЦИФІЧНА ІМУНОПРОФІЛАКТИКА** – найбільш ефективний спосіб запобігання хвороби. Застосовується

- у постраждалих від укусів чи ослинення пошкоджених шкіряних покривів та слизових оболонок хворою на сказ твариною =

**екстрена вакцинація;**

- серед професійних груп ризику (працівники ветеринарних лабораторій, клінік та інших лабораторій, які працюють із вуличним вірусом сказу, мисливці, лісники, спеціалісти вет. медицини, працівники боєнь, таксидермісти; особи, що виконують роботи з відлову і утримання бездомних тварин) =

**планова вакцинація** . Проводиться згідно з Календарем щеплень (наказ МОЗ України «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів» № 595 від 16.09.2011 р.) <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1159-11>

**Вакцинація забезпечує синтез специфічних антитіл, інтерферонів та активацію клітинного імунітету і захист від захворювання на сказ**

## Антирабічні препарати, які зареєстровані в Україні

1. антирабічна культуральна концентрована очищена інактивована суха (**КоКАВ**);
2. інактивовані антирабічні вакцини **ВЕРОРАБ**, **ІНДИРАБ**, **РАБІПУР**;
3. антирабічний імуноглобулін (**АІГ**), гетерологічний (із крові коня). АІГ застосовують у комбінації з антирабічною вакциною з метою попередження захворювання людини на сказ при тяжких укусах скаженими або підозрілими на сказ тваринами

# Антирабічні препарати, які зареєстровані в Україні

АТХ анатомо-терапевтическая-химическая (АТС) классификация  
J - Противомикробные средства для системного применения

J07 - Вакцины

J07B - Вирусные вакцины

J07BG - **Вакцины против**

**бешенства**

J07BG01 - Вирус бешенства —  
инактивированный цельный

Список препаратов

[Вакцина Антирабическая \(Кокав\)](#)

[Верораб](#)

[Индираб](#)

[Рабипур Рсес](#)

АТХ (АТС) классификация  
JПротивомикробные средства  
для системного применения

**J06** Лечебные сыворотки и  
иммуноглобулины

**J06B** Иммуноглобулины

**J06BB** Специфические  
иммуноглобулины

**J06BB05** **Иммуноглобулин  
человека антирабический**

Производитель

Фармстандарт - Биолек, ПАО,  
г.Харьков, Украина

**Антирабічні вакцини**  
( за Л. О. Антоновою із співавт., 2006)

Назва вакцини	Фірма-виробник	Характеристика					Примітка
		вакцинний штам	тип культури клітин	клітини для вирощування вірусу	методи		
					інактивація	концентрація	
КоКав (КоКав)	ФГУП «НДІПВЕ ім. М.П. Чумакова РАМН» (Росія)	Внуково-32	Первинна культура клітин	Клітина нирок сирійських хом'ячків	Ультрафіолетовими променями та формаліном	Ультрафільтрація	Інструкція по застосуванню затв. МОЗ України 16.11.2004 р.
Verorab (PVRV)	Aventis Pasteur (Франція)	Pitman-Moore (PM)	Перещеплювальні лінії клітин	Клітини Vero	β-пропіолактоном	Ультрацентрифугування	Інструкція по застосуванню затв. МОЗ України 05.11.2002 р.



# Висновки

- **Рід Flavivirus** об'єднує збудників арбовірусних інфекцій, які переважно належать до групи **ОСОБЛИВО НЕБЕЗПЕЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**
- Серед арбовірусних інфекцій в Україні найчастіше зустрічаються і найтяжче перебігають кліщовий енцефаліт і гарячка Західного Нілу.
- Основою для контролю епідеміологічної ситуації щодо **сказу** є організація і проведення епізоотолого-епідеміологічного нагляду, який передбачає систему збору, аналізу та обміну інформацією про випадки сказу серед тварин і людей, протиепідемічних і протиепізоотичних заходів на певних територіях.
- Для успішного вирішення проблеми боротьби з ОНІ потрібно удосконалення діагностики і профілактики захворювань
-

Щорічно **28 вересня** ВООЗ відзначає Всесвітній день боротьби зі сказом

<http://origin.who.int/topics/rabies/ru/>



**ЖОВТА ГАРЯЧКА** на сайті ВООЗ

<http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>

Про вірус Зіка на сайті ВООЗ

<http://www.who.int/topics/zika/ru/>



**Дякую за увагу!**

**ОБЕРЕЖНО - СКАЗ!**

